

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3540377 A1

(51) Int. Cl. 4:
C 07 D 498/04

C 07 D 495/04
A 61 K 31/535
A 23 K 1/16
C 07 D 333/38
C 07 D 333/42

(21) Aktenzeichen: P 35 40 377.2
(22) Anmeldetag: 14. 11. 85
(43) Offenlegungstag: 21. 5. 87

Behördeneigentum

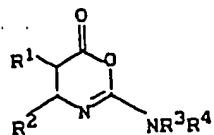
DE 3540377 A1

(71) Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
Hallenbach, Werner, Dr., 4018 Langenfeld, DE;
Lindel, Hans, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Berschauer,
Friedrich, Dipl.-Agr.-Ing. Dr.; Scheer, Martin, Dr.;
Jong, Anno de, Dipl.-Agr.-Ing. Dr., 5600 Wuppertal,
DE

(54) Thienooxazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Leistungsförderer

Die vorliegende Erfindung betrifft Thienooxazinone der
Formel I



(I)

in welcher
R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
einen gegebenenfalls substituierten Thiophenring stehen,
R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl,
Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
R⁴ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alke-
nyl, Aryl steht.

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoff-
atom für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
Heterocyclicus stehen, der gegebenenfalls weitere Hetero-
atome enthalten kann.

Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Lei-
stungsförderer bei Tieren.

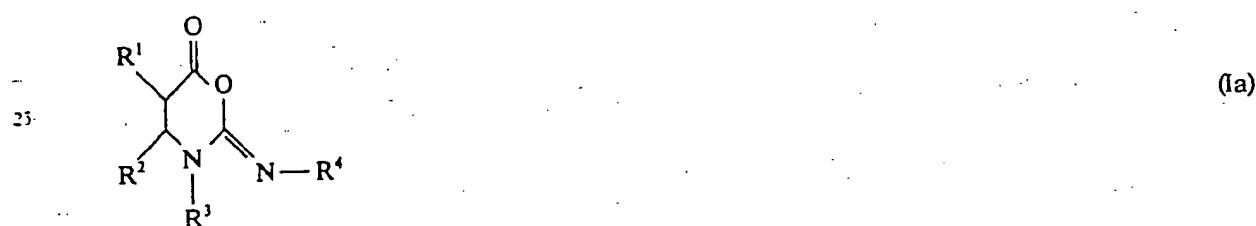
DE 3540377 A1

Patentansprüche

1. Thienooxazinone der Formel I



15 in welcher R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten Thiophenring stehen,
R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
R⁴ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht.
R³ und R⁴ gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann, bilden.
Die Thienooxazinone der Formel I können dabei in Form ihrer Isomeren der Formel Ia sowie als Gemische beider isomerer Formen vorliegen



2. Verfahren zur Herstellung der neuen Thienooxazinone der allgemeinen Formel



40 in welcher R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten Thiophenring stehen,
R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
R⁴ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
R³ und R⁴ gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus stehen, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann,
dadurch gekennzeichnet, daß man
a) Thienylharnstoffe der Formel II

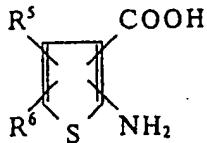


55 oder IIa



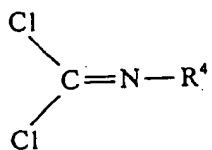
65 in welcher R⁵ und R⁶ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, die gegebenenfalls substituiert sein können stehen,
R⁵ und R⁶ können auch gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten

gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat, und die Reste $-COOH$, $-NHCONR^3R^4$ oder
 $-NR^3CONHR^4$ benachbart zueinander stehen,
mit Kondensationsmitteln umsetzt, oder
b) Aminothiophene der Formel III



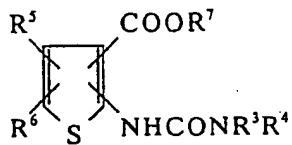
(III) 10

in welcher
 R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und
die Reste $COOH$ und NH_2 benachbart zueinander stehen;
mit mindestens 1 Mol (pro Mol Aminothiophen der Formel III) der Verbindungen der Formel IV



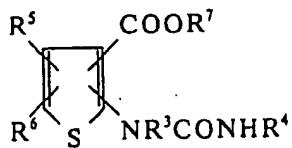
(IV) 20

in welcher
 R^4 die oben angegebene Bedeutung hat
umsetzt, oder
c) indem man Verbindungen der Formel V



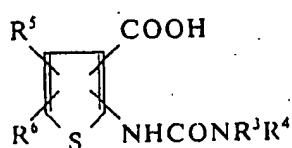
(V) 30

oder ihre Isomeren der Formel Va



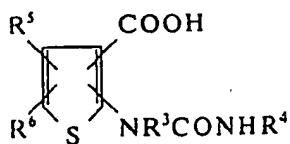
(Va) 40

in welcher
 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 die oben angegebene Bedeutung besitzen und
 R^7 für tertiäre Alkylreste, Benzyl steht,
mit sauren Kondensationsmitteln in Mischung mit wasserentziehenden Mitteln umsetzt.
3. Verbindungen der Formeln II und IIa



(II) 50

oder IIa



(IIa) 60

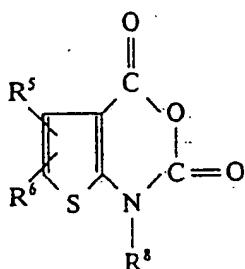
in welcher
 R^3 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R^4 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R^5 und R^6 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkyl,
Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, die gegebenenfalls

65

substituiert sein können stehen,
 R^5 und R^6 können auch gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring, mit Ausnahme des unsubstituierten Phenylringes, stehen.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln II und IIa gemäß Punkt 3 (oben), dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formeln V und Va
 in welchen R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 die unter Punkt 2c (oben) angegebenen Bedeutungen besitzen,
 mit starken Säuren umsetzt oder
 b) Verbindungen der Formel VI



(VI)

in welcher
 R^5 und R^6 die unter Punkt 3 angegebene Bedeutung besitzen,
 R^8 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 mit Aminen der Formel VII



(VII)

in welcher
 R^3 und R^4 die unter Punkt 3 angegebene Bedeutung besitzen,
 unter der Voraussetzung, daß für den Fall, daß
 R^8 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht, der Rest
 R^3 für Wasserstoff steht,
 umsetzt.

5. Mittel zur Leistungsförderung von Tieren gekennzeichnet durch einen Gehalt an Thienooxazinonen der Formel I gemäß Anspruch 1.

6. Tierfutter, Trinkwasser für Tiere, Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser für Tiere gekennzeichnet durch einen Gehalt an Thienooxazinon der Formel I gemäß Anspruch 1.

7. Verwendung von Thienooxazinonen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Leistungsförderung von Tieren.

8. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Leistungsförderung von Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienooxazinone der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Streck- und/oder Verdünnungsmitteln vermischt.

9. Verfahren zur Herstellung von Tierfutter, Trinkwasser für Tiere oder Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser für Tiere, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienooxazinone der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Futtermitteln oder Trinkwasser und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt.

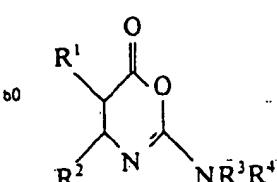
Beschreibung

50 Die vorliegende Erfindung betrifft Thienooxazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

Benzoxazinone sind bekannt (vgl. DE-OS 23 15 303). Thienooxazinone stellen eine strukturell völlig neuartige Verbindungsklasse dar und können weder von ihrer Struktur noch von ihren Eigenschaften mit Benzoxazinonen verglichen werden.

55 Es wurde nun gefunden:

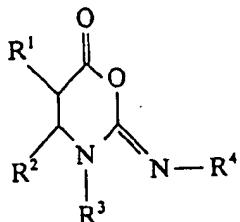
1. Neue Thienooxazinone der Formel I



(I)

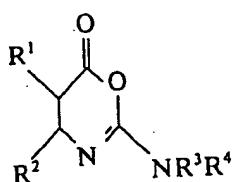
60 in welcher
 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten Thiophenring stehen,
 R^3 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,

R^4 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht.
 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten Heterocycus stehen, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann.
 Die Thineooxazinone der Formel I können dabei in Form ihrer Isomeren der Formel Ia sowie als Gemische beider isomerer Formen vorliegen



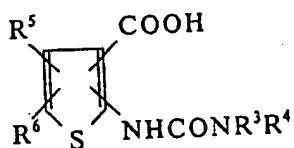
(Ia) 10

2. Verfahren zur Herstellung der neuen Thienooxazinone der allgemeinen Formel



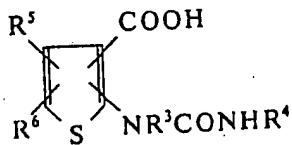
(I) 20

in welcher
 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten Thiophenring stehen,
 R^3 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R^4 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclicus stehen, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann,
 dadurch gekennzeichnet, daß man
 a) Thienylharnstoffe der Formel II



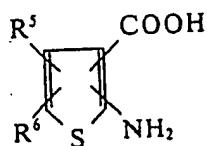
(II)

oder IIa



(IIa) 45

in welcher
 R^5 und R^6 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkyl, Alkoxy, sein können stehen,
 R^5 und R^6 können auch gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,
 und die Reste $-COOH$, $-NHCONR^3R^4$ oder $-NR^3CONHR^4$ benachbart zueinander stehen,
 mit Kondensationsmitteln umgesetzt, oder
 b) Aminothiophene der Formel III



(III)

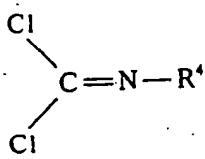
in welcher
 R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und
 die Reste $COOH$ und H_2 benachbart zueinander stehen,
 mit mindestens 1 Mol (pro Mol Aminothiophen der Formel III) der Verbindungen der Formel IV

30

55

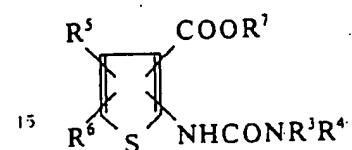
60

65



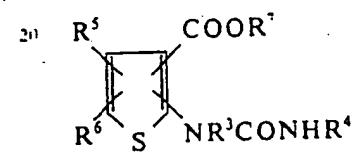
(IV)

- in welcher
 R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat
 umsetzt, oder
 c) indem man Verbindungen der Formel V



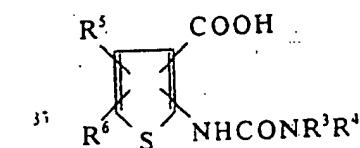
(V)

oder ihre Isomeren der Formel Va



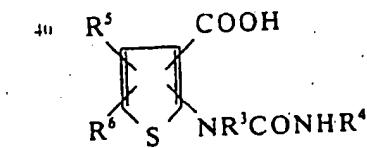
(Va)

- in welcher
 R³, R⁴, R⁵, R⁶ die oben angegebene Bedeutung besitzen und
 R⁷ für tertiäre Alkylreste, Benzyl steht,
 mit sauren Kondensationsmitteln in Mischung mit wasserentziehenden Mitteln umgesetzt.
 3. Verbindungen der Formeln II und IIa



(II)

oder IIa



(IIa)

- in welcher
 R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R⁴ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
 R⁵ und R⁶ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, die gegebenenfalls substituiert sein können stehen,
 R⁵ und R⁶ können auch gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring, mit Ausnahme des unsubstituierten Phenylringes, stehen, sind neu.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln II und IIa gemäß Punkt 3 (oben), dadurch gekennzeichnet, daß man
 a) Verbindungen der Formeln V und Va
 in welchen R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ die unter Punkt 2c (oben) angegebenen Bedeutungen besitzen,
 mit starken Säuren umgesetzt oder
 b) Verbindungen der Formel VI



in welcher
 R^5 und R^6 die unter Punkt 3 angegebene Bedeutung besitzen,
 R^8 für Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht,
mit Aminen der Formel VII

$H-NR^3R^4$ (VII)

in welcher
 R^3 und R^4 die unter Punkt 3 angegebene Bedeutung besitzen,
unter der Voraussetzung, daß für den Fall, daß
 R^8 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Aryl steht, der Rest
 R^3 für Wasserstoff steht,
umsetzt.

Es war völlig überraschend, daß die Thienooxazinone der Formel I leistungsfördernde Eigenschaften bei Tieren aufweisen. Es gab aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis auf diese Verwendung dieser Verbindungsgruppe.

Bevorzugt sind Thienooxazinone der Formel I, in welcher
 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen Thiophenring stehen, der in 1,2- oder 2,3-Stellung an den Oxazinonring ankondensiert ist. Der Thiophenring ist durch die Reste R^5 und R^6 substituiert.
Bevorzugt steht
 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, gegebenenfalls substituiertes $C_1\text{--}6$ -Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aroyl, insbesondere Benzoyl, für gegebenenfalls durch Halogen, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino, $C_1\text{--}4$ -Alkylamino, Di- $C_1\text{--}4$ -alkylamino, Arylamino, insbesondere Phenylamino substituiertes $C_1\text{--}6$ -Alkyl, sowie für Phenyl steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, $C_1\text{--}4$ -Alkyl, CN, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, $C_1\text{--}4$ -Alkylamino, Di- $C_1\text{--}4$ -alkylamino, $C_1\text{--}4$ -Alkoxyalkyl, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkyl, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkoxy, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylenedioxy, die gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl, R^6 für die bei R^5 aufgeführten Reste,

R^5 und R^6 gemeinsam mit den angrenzenden beiden C-Atomen für gesättigte oder ungesättigte carbocyclische Reste mit 5–8 Ringgliedern, die gegebenenfalls durch OH, $C_1\text{--}4$ -alkyl, Halogen, Nitro, CN, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, $C_1\text{--}4$ -Alkylamino, $C_1\text{--}4$ -Dialkylamino, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkyl, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkoxy, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkylthio, $C_1\text{--}4$ -Alkoxyalkyl substituiert sind,

R^3 für Wasserstoff,
 R^4 für gegebenenfalls durch Halogen, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino substituiertes $C_1\text{--}4$ -Alkyl, ferner für Phenyl, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, $C_1\text{--}4$ -Alkyl, CN, $C_1\text{--}4$ -Alkoxy, $C_1\text{--}4$ -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, $C_1\text{--}4$ -Alkylamino, Di- $C_1\text{--}4$ -alkylamino, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkoxy, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylenedioxy, die gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher
 R^1 und R^2 für einen in 1,2-Stellung an den Oxazinonring ankondensierten Thiophenring stehen, der durch die Reste R^5 und R^6 substituiert ist.

Bevorzugt steht dabei
 R^5 für Wasserstoff, $C_1\text{--}6$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch $C_1\text{--}4$ -Alkyl, Halogen, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkyl, insbesondere Trifluormethyl, $C_1\text{--}4$ -Halogenalkoxy, insbesondere Trifluromethoxy substituiert ist, für Nitro, Acyl, insbesondere Acetyl, steht,
 R^6 für die bei R^5 angegebenen Reste steht,

R^5 und R^6 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gesättigten 5–8gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls durch $C_1\text{--}4$ -Alkyl substituiert ist, sowie gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen annellierten Benzolring stehen, der gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, $C_1\text{--}4$ -Alkyl substituiert ist.

R^3 für Wasserstoff steht,
 R^4 für $C_1\text{--}6$ -Alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 8 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, substituiert ist, steht.

Insgesamt seien Verbindungen der Formel I genannt, in welcher

R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen Thiophenring stehen, der in 1,2-Stellung an den Oxazinonring ankondensiert ist und durch R^5 und R^6 substituiert ist. Bevorzugt steht

R^5 für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, t-Butyl, Acetyl, Phenyl, Nitro,

R^6 für die bei R^5 angeführten Reste,

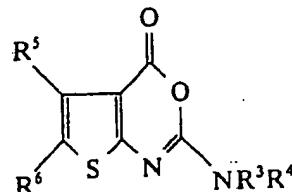
R^5 und R^6 gemeinsam für einen an den Thiophenring ankondensierten Cyclopantan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Cyclooctan-, Cyclohexanon-, Benzolring, die gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro substituiert sein können,

R^3 für Wasserstoff,

R^4 für C_{1-6} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, t-Butyl, Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, substituiert ist.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel I genannt:

10



15

20

25

30

35

40

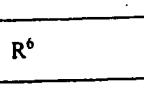
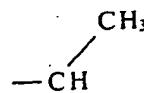
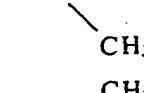
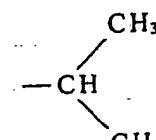
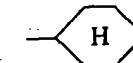
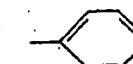
45

50

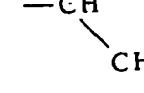
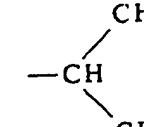
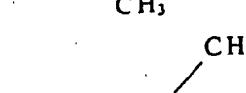
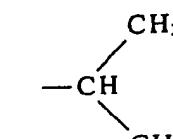
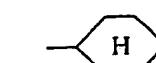
55

60

65

 R^3 R^4  R^3 R^4  R^3  R^3  R^3  R^3

sec-Butyl

 R^3  R^3 R^4  R^3  R^3  R^3

Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴	
H		H		10
H		H	sec-Butyl	15
H		H	tert.-Butyl	20
H		H	tert.-Butyl	25
—CH ₃	—Et	H		30
—CH ₃	—Et	H		35
(CH ₂) ₃		H	CH ₃	
(CH ₂) ₃		H	i-Propyl	
(CH ₂) ₃		H	n-Butyl	40
(CH ₂) ₃		H	Cyclohexyl	
(CH ₂) ₃		H	Phenyl	
(CH ₂) ₃		H	4-Chlorphenyl	45
(CH ₂) ₄		H	CH ₃	
(CH ₂) ₄		H	i-Propyl	
(CH ₂) ₄		CH ₃	n-Butyl	50
(CH ₂) ₄		CH ₃	Cyclohexyl	
(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	CH ₃	
(CH ₂) ₄		CH ₃	Phenyl	55
(CH ₂) ₄		CH ₃	4-Chlorphenyl	
(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	i-Propyl	
(CH ₂) ₄		CH ₃	2-Methylphenyl	
(CH ₂) ₄		CH ₃	2-Methoxyphenyl	60
(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	n-Butyl	
(CH ₂) ₅		CH ₃	CH ₃	
(CH ₂) ₅		CH ₃	i-Propyl	65
(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	CH ₃	
(CH ₂) ₅		CH ₃	n-Butyl	

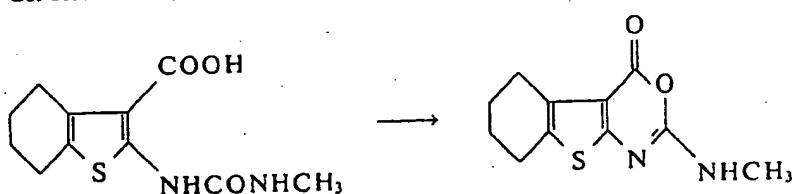
Fortsetzung

	R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
5		(CH ₂) ₅	CH ₃	Cyclohexyl
10		(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	i-Propyl
15		(CH ₂) ₅	CH ₃	Phenyl
20		(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	n-Butyl
25	H	—CH ₃	H	
30	H	—CH ₃	H	
35	H	—CH ₃	H	
40		—CH ₃	H	
45	H	—Et	H	
50	H	—Et	H	
55	H	—Et	H	
60	H	—Et	H	tert.-Butyl
	H	—Et	H	
	—Et	—CH ₃	H	
65	CH ₃	H	H	CH ₃
	CH ₃	H	H	i-Propyl
	CH ₃	H	H	i-Butyl

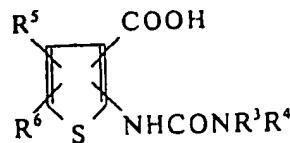
Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
CH ₃	H	H	Cyclopentyl
CH ₃	H	H	Cyclohexyl
CH ₃	H	H	Phenyl
CH ₃	H	H	4-Methoxyphenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	CH ₃
H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Propyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Butyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclopentyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclohexyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Phenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Chlorophenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Methoxyphenyl
H	Phenyl	H	Cyclopropyl

Verwendet man 2-N'-Methylureido-3-carboxy-4,5-tetramethylen-thiophen als Ausgangsverbindung lässt sich der Reaktionsverlauf bei Verfahren 2a zur Herstellung der Thienooxazinone wie folgt darstellen:



Als Ausgangsverbindungen der Formel II werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen.
Die Verbindungen der Formel II sind neu. Ihre Herstellung wird weiter unten beschrieben.
Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel II genannt:

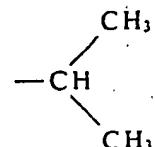
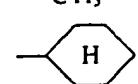
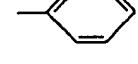
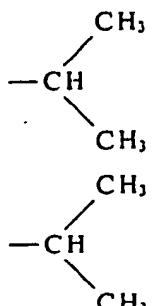
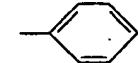


R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
H		H	-CH ₃
H		H	
H		H	

Fortsetzung

	R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
10	H		H	
15	H		H	sec-Butyl
20	H		H	-CH ₃
25	H		H	
30	H		H	
35	H		H	
40	H		H	
45	H		H	sec-Butyl
50	H		H	tert.-Butyl
55	H		H	tert.-Butyl
60	-CH ₃	-Et	H	
65	-CH ₃	-Et	H	
	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	H	CH ₃
			H	i-Propyl

Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴	
	(CH ₂) ₃	H	n-Butyl	
	(CH ₂) ₃	H	Cyclohexyl	
	(CH ₂) ₃	H	Phenyl	10
	(CH ₂) ₃	H	4-Chlorphenyl	
	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	
	(CH ₂) ₄	H	i-Propyl	15
	(CH ₂) ₄	CH ₃	n-Butyl	
	(CH ₂) ₄	CH ₃	Cyclohexyl	
	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	CH ₃	
	(CH ₂) ₄	CH ₃	Phenyl	20
	(CH ₂) ₄	CH ₃	4-Chlorphenyl	
	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	i-Propyl	
	(CH ₂) ₄	CH ₃	2-Methylphenyl	25
	(CH ₂) ₄	CH ₃	2-Methoxyphenyl	
	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	n-Butyl	
	(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	30
	(CH ₂) ₅	CH ₃	i-Propyl	
	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
	(CH ₂) ₅	CH ₃	n-Butyl	35
	(CH ₂) ₅	CH ₃	Cyclohexyl	
	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	i-Propyl	
	(CH ₂) ₅	CH ₃	Phenyl	40
	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	n-Butyl	
H	—CH ₃	H		45
H	—CH ₃	H		50
H	—CH ₃	H		55
	H	H	—CH ₃	60
		H		65

Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
	H	H	
H	—Et	H	—CH ₃
H	—Et	H	
H	—Et	H	
H	—Et	H	
H	—Et	H	tert.-Butyl
H	—Et	H	—CH ₃
H	—Et	H	—CH ₃
—Et	—CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	H	H	i-Propyl
CH ₃	H	H	i-Butyl
CH ₃	H	H	Cyclopentyl
CH ₃	H	H	Cyclohexyl
CH ₃	H	H	Phenyl
CH ₃	H	H	4-Methoxyphenyl
CH ₃	H	H	CH ₃
H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Propyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Butyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclopentyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclohexyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Phenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Chlorophenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Methoxyphenyl
H	Phenyl	H	Cyclopropyl

Als Kondensationsmittel für die Umsetzung sind geeignet niedere aliphatische Carbonsäureanhydride z. B. Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid; halogensubstituierte aliphatische Carbonsäureanhydride wie Trifluoressigsäureanhydrid; sowie ferner Dicyclohexylcarbodiimid.
Die Umsetzung kann im überschüssigen Kondensationsmittel selbst oder in Verdünnung mit einem geeigneten Verdünnungsmittel durchgeführt werden.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylchlorid, Ethylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-

Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid. Darüber hinaus niedere aliphatische Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Trifluoressigsäure.

Buttersäure, Trifluoressigsäure.
Katalysatoren für die Cyclisierung sind nicht unbedingt erforderlich. In vielen Fällen wird jedoch durch Zugabe einer starken Säure ein Beschleunigung der Reaktion erreicht. Geeignete Säuren sind z. B. HCl, H₂SO₄, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure.

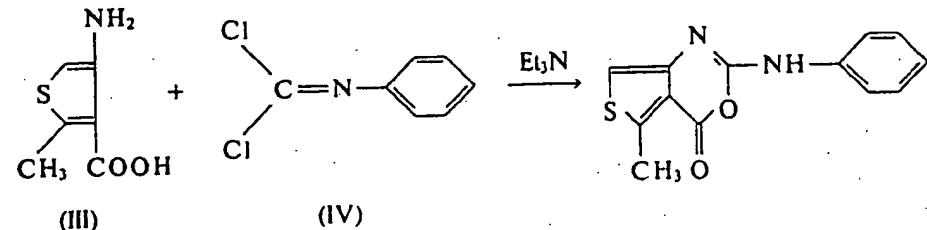
Die Cyclisierung kann in einem Temperaturbereich von -20 bis $+150^\circ$ durchgeführt werden, bevorzugt im Temperaturbereich von 0 – 100° .

Temperaturbereich von 0–100 °C. Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z. B. beim Einsatz niedrig siedender Lösungsmittel unter Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfahrungsgemäßen Verfahrens setzt man mindestens 1 Mol des Kondensationsmittels pro Mol Ureidothiophencarbonsäure ein. Bevorzugt beim Arbeiten in Verdünnungsmitteln ist ein molares Verhältnis von 1-3 : 1, insbesondere 1-1.5 : 1. Ist das Kondensationsmittel zugleich Reaktionsmedium, so sind 1-2 Mol je nachdem 3-5 Mol Kondensationsmittel pro Mol Ureidothiophencarbonsäure anzuwenden.

3–30 Mol, insbesondere 3–5 Mol Kondensationsmittel pro Mol Ureidophenylcarbonsäure anzuwenden. Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

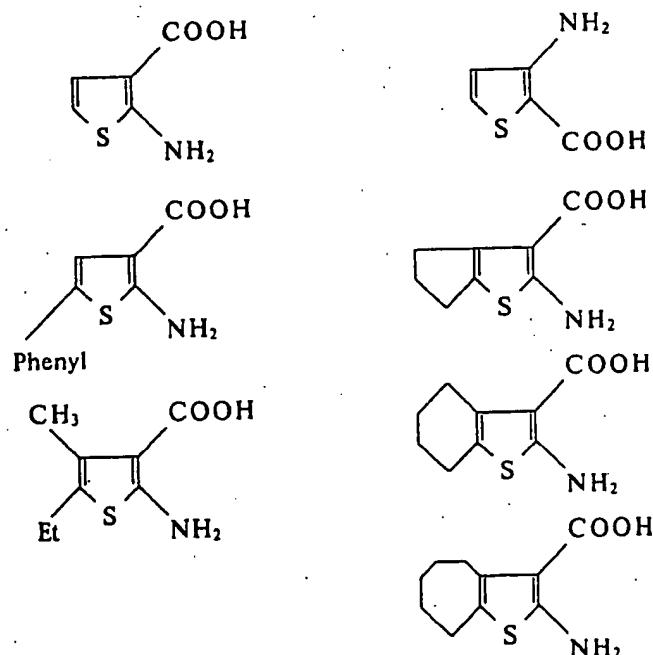
de Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.
Verwendet man bei Verfahren 2b) 3-Amino-4-carboxy-5-methylthiophen und Phenylisocyaniddichlorid als Ausgangsverbindungen lässt sich der Reaktionsverlauf wie folgt darstellen:



Die Aminothiophene der Formel III sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren darstellen (K. Gewald et al. Chem. Ber. 98 (1965) S. 3571; Chem. Ber. 99 (1966) S. 94; EP-OS 4 931).

(K. Gewald et al. *Chem. Ber.* 98 (1965) S. 3571; *Chem. Ber.* 99 (1966) S. 94; EP-OS 4 931). Bevorzugt sind Aminothiophene der Formel III, in welcher die Reste R⁵ und R⁶ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen.

Im einzelnen seien genannt:



Verbindungen der Formel IV sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV, in welcher R⁴ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzt.

bevorzugten Bedeutungen besitzt.
Im einzelnen seien genannt:
Methylisocyaniddichlorid, Ethylisocyaniddichlorid, Propylisocyaniddichlorid, Isopropylisocyaniddichlorid, n-Butylisocyaniddichlorid, Isobutylisocyaniddichlorid, tert.-Butylisocyaniddichlorid, Cyclohexylisocyaniddichlorid, Phenylisocyaniddichlorid.

Die erfundungsgemäße Umsetzung zwischen den Aminothiophenen der Formel III und den Verbindungen der Formel IV führt man vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch. Als solche eignen sich alle

inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylchlorid, Ethylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäuremethylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, Tetramethylensulfon und Hexymethylphosphorsäuretriamid.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Säureakzeptoren.

Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicarbonate, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und Kaliummethylat bzw. -ethylat, ferner aliphatische, aromatische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin, Dimethylbenzylamin, Pyridin und 4-Dimethylaminopyridin.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche können Verbindungen verwendet werden, welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen (Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffen je Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen bevorzugt. Hierbei kommen vor allem die Halogenide, wie Chloride, Bromide und Iodide, vorzugsweise die Chloride und Bromide in Frage. Beispielhaft seien Tetrabutylammoniumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyltriocetylammoniumchlorid genannt. Außerdem 4-Dimethylaminopyridin sowie 4-Pyrrolidino-pyridin.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 70°C.

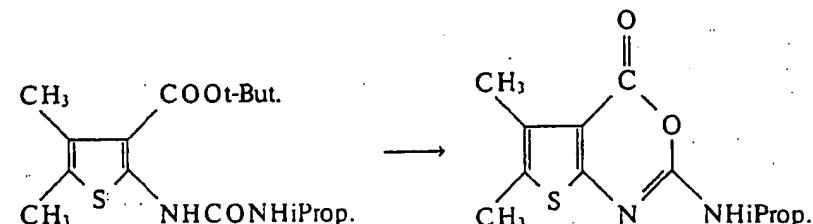
Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z. B. beim Einsatz niedrig siedender Isocyaniddichloride, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfundengemäßen Verfahrens setzt man mindestens 1 Mol der Verbindung der Formel IV pro Mol Aminothiophen ein. Bevorzugt ist ein molares Verhältnis von Verbindungen der Formel IV zu Aminothiophen wie 1–3 : 1, insbesondere 1–1,5 : 1. Die Säureakzeptoren werden mindestens in Mengen von 2 Mol Säureakzeptoren pro Mol Isocyaniddichlorid zugesetzt. Bevorzugt ist ein molares Verhältnis von Säureakzeptoren zu Isocyaniddichlorid wie 2–6 : 1, insbesondere 2–3 : 1.

Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol Aminophen angewandt.

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

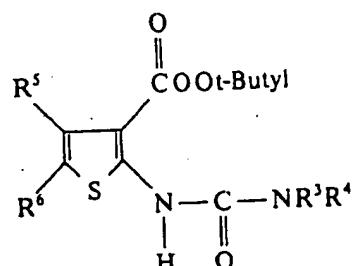
Verwendet man bei Verfahren 2c 2-N'-Isopropylureido-3-tertiär-butoxycarbonyl-4,5-dimethyl-thiophen und ein Gemisch aus Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid so läßt sich der Reaktionsverlauf wie folgt darstellen:



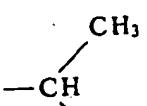
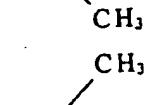
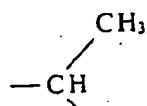
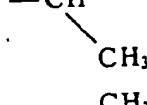
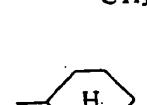
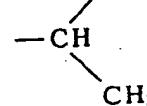
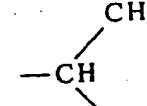
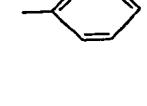
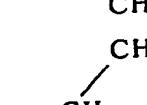
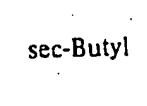
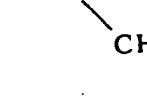
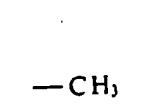
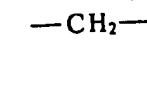
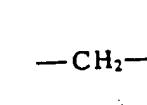
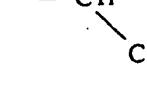
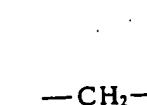
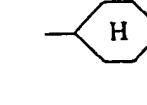
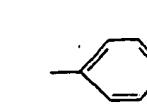
Als Ausgangsverbindungen der Formel V und Va werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen.

R⁷ steht bevorzugt für t-Butyl oder Benzyl.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel V genannt:



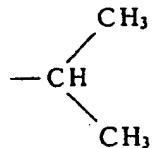
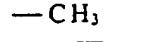
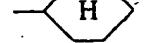
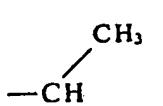
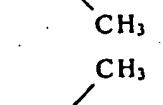
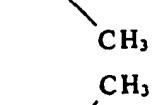
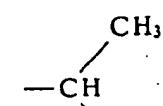
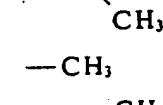
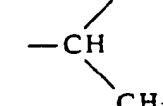
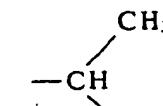
R⁵ R⁶ R³ R⁴

H		H		15
H		H		20
H		H		25
H		H		30
H		H		35
H		H		40
H		H		45
H		H		50
H		H		55
H		H		60
H		H		65

Fortsetzung

	R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
5	H		H	sec-Butyl
10	H		H	tert.-Butyl
15	H		H	tert.-Butyl
20	—CH ₃	—Et	H	
25	—CH ₃	—Et	H	CH ₃
30	(CH ₂) ₃		H	i-Propyl
	(CH ₂) ₃		H	n-Butyl
	(CH ₂) ₃		H	Cyclohexyl
	(CH ₂) ₃		H	Phenyl
	(CH ₂) ₃		H	4-Chlorophenyl
	(CH ₂) ₄		H	CH ₃
40	(CH ₂) ₄		H	i-Propyl
	(CH ₂) ₄		CH ₃	n-Butyl
	(CH ₂) ₄		CH ₃	Cyclohexyl
45	(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	CH ₃
	(CH ₂) ₄		CH ₃	Phenyl
	(CH ₂) ₄		CH ₃	4-Chlorophenyl
50	(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	i-Propyl
	(CH ₂) ₄		CH ₃	2-Methylphenyl
	(CH ₂) ₄		CH ₃	2-Methoxyphenyl
55	(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	n-Butyl
	(CH ₂) ₅		CH ₃	CH ₃
	(CH ₂) ₅		CH ₃	i-Propyl
60	(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	CH ₃
	(CH ₂) ₅		CH ₃	n-Butyl
	(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	Cyclohexyl
65	(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	i-Propyl

Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴	
(CH ₂) ₅		CH ₃	Phenyl	
(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	n-Butyl	
(CH ₂) ₄		H	n-Butyl	10
(CH ₂) ₄		H	Cyclohexyl	
(CH ₂) ₄		H	Phenyl	
(CH ₂) ₄		H	4-Methoxyphenyl	
(CH ₂) ₅		H	CH ₃	15
(CH ₂) ₅		H	i-Propyl	
(CH ₂) ₅		H	Cyclohexyl	
(CH ₂) ₅		H	Phenyl	20
(CH ₂) ₅		H	4-Chlorophenyl	
H	—CH ₃	H		25
H	—CH ₃	H		30
H	—CH ₃	H		
H	—CH ₃	H		35
	H	H	—CH ₃	40
	H	H		45
	H	H		50
H	—Et	H		55
H	—Et	H		60
H	—Et	H		65
H	—Et	H		

Fortsetzung

R ⁵	R ⁶	R ³	R ⁴
H	—Et	H	tert-Butyl
H	—Et	H	—CH ₃
—Et	—CH ₃	H	—CH ₃
10 CH ₃	H	H	CH ₃
CH ₃	H	H	i-Propyl
CH ₃	H	H	i-Butyl
15 CH ₃	H	H	Cyclopentyl
CH ₃	H	H	Cyclohexyl
CH ₃	H	H	Phenyl
20 CH ₃	H	H	4-Methoxyphenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	CH ₃
H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Propyl
25 H	n-C ₅ H ₁₁	H	1-Butyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclopentyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	Cyclohexyl
30 H	n-C ₅ H ₁₁	H	Phenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Chlorphenyl
H	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Methoxyphenyl
35 H	Phenyl	H	Cyclopropyl

Die Verbindungen der Formel V und Va sind z. T. bekannt und z. T. Gegenstand einer älteren nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung der Anmelderin DE-P 35 17 706.3. Sie werden z. B. erhalten, indem man in an sich bekannter Weise entsprechend substituierte Thienylamine mit Isocyanaten oder mit Phosgen und Aminen umsetzt oder indem man entsprechend substituierte Thienylisocyanate mit Aminen umsetzt. Die Herstellung der Verbindungen der Formel V und Va kann auch analog zu den in DE-OS 21 22 636 und 26 27 935 beschriebenen Verfahren erfolgen.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart saurer Kondensationsmittel in Kombination mit einem wasserentziehenden Mittel. Saure Kondensationsmittel sind z. B. konzentrierte anorganische Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure; Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, starke organische Säuren wie z. B. Trifluoressigsäure.

Wasserentziehende Mittel sind z. B. Trifluoracetanhydrid, Acetanhydrid, Carbodiimide wie z. B. Cyclohexylcarbodiimid.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Verdünnungsmitteln. Als solche eignen sich alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Este, wie Essig-säure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von -70°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -10°C bis $+60^{\circ}\text{C}$.

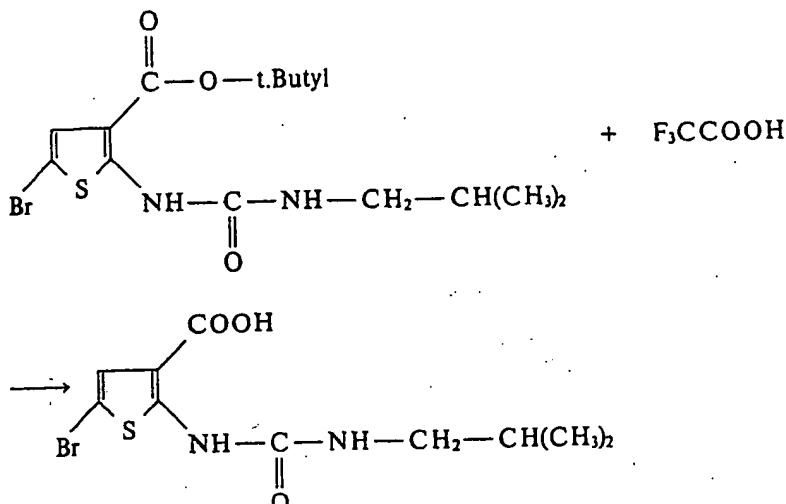
Die Umsetzung erfolgt bei Normaldruck.

Im allgemeinen setzt man pro Mol Verbindung der Formel V oder Va 1 Mol Kondensationsmittel ein. Bevorzugt sind Trifluoracetanhydrid, Acetanhydrid.

Bevorzugt wird die Reaktion in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid im Verhältnis 1 : 1 durchgeführt.

Die Aufarbeitung nach beendeter Reaktion erfolgt durch Eingießen in Wasser und Abfiltrieren, evtl. nach vorheriger Neutralisation.

Verwendet man bei Verfahren 4a 5-Brom-4-tert-butoxycarbonyl-2-(N'-isobutyl-ureido)-thiophen und Trifluoressigsäure als Ausgangssubstanz, lässt sich der Reaktionsverlauf (zur Herstellung der Verbindungen der Formeln II und IIa) wie folgt darstellen:



Die tert-Butoxycarbonyl-ureidothiophene sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren darstellen (vgl. Le A 23 725, 24 004).

Bevorzugt werden als Ausgangsverbindungen Ureidothiophene der Formeln V oder Va eingesetzt, in welchen die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen und der Rest R⁷ für tert-Butyl oder Benzyl steht.

Im einzelnen seien die weiter oben genannten Verbindungen der Formel V genannt.

Die Abspaltung der Esterreste gelingt vor allem mit starken Säuren wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure und Mischungen derselben mit niederen aliphatischen Carbonsäuren wie z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure.

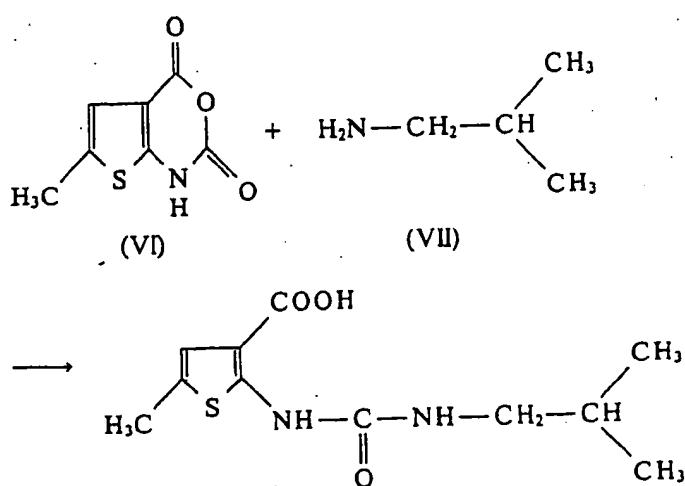
Die Umsetzung kann in der verwendeten Säure als Reagensmittel oder in Gegenwart von Verdünnungsmitteln durchgeführt werden.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenechlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester.

Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0°C und 130°C, vorzugsweise zwischen etwa 20°C und 60°C gehalten. Das Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt, jedoch kann es zweckmäßig sein, z. B. bei Verwendung flüchtiger Säuren, unter Druck zu arbeiten.

Die Produkte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln ausgefallene Produkte abfiltriert oder das Lösungsmittel abdestilliert.

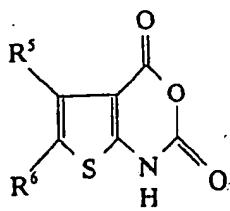
Verwendet man bei Verfahren 4b 5-Methyl-thieno[2,3-d]-oxazin-dion und Isobutylamin, so lässt sich die Reaktion durch folgendes Schema darstellen:



Thienooxazindione der Formel VI sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren darstellen (vgl. G. M. C. ppola et al., J. Heterocycl. Chem. 19, 717 (1982), BE 8 52 328)).

Bevorzugt sind Thienooxazindione, in welchen die Reste R⁵ und R⁶ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen und R⁸ für Wasserstoff steht.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel VI genannt:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

65

	R ⁵	R ⁶
	H	—CH(CH ₃) ₂
	H	—CH ₃
	H	—CH ₂ —CH(CH ₃) ₂
	—CH ₃	—CH ₃
	—CH ₃	—C ₂ H ₅
	—CH ₃	H
	H	
	H	—C ₂ H ₅
		—(CH ₂) ₃ —
		—(CH ₂) ₄ —
		—(CH ₂) ₅ —

Verbindungen der Formel VII sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel VII in welchen R³ und R⁴ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen.

Beispielhaft seien genannt:

Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, n-Propylamin, Di-n-propylamin, Isopropylamin, Diisopropylamin, n-Butylamin, i-Butylamin, s-Butylamin, t-Butylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Anilin, 2-Chloranilin, 3-Chloranilin, 4-Chloranilin, 2-Nitroanilin, 3-Nitroanilin, 4-Nitroanilin, 2-Methylanilin, 3-Methylanilin, 4-Methylanilin, 2-Methoxyanilin, 3-Methoxyanilin, 4-Methoxyanilin, 2-Trifluormethylanilin, 3-Trifluormethylanilin, 4-Trifluormethylanilin.

Zur Herstellung der Thienylharnstoffe der Formel II und IIa werden die Thieno[3,2-d]oxazindione der Formel VI mindestens äquimolaren Mengen des Amins der Formel VII umgesetzt. Die Umsetzung kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen. Beim Arbeiten ohne Verdünnungsmittel wird das Amin bevorzugt mit 3–30 Mol pro Mol Thienooxazindion, besonders bevorzugt 3–10 Mol eingesetzt. Wird in Gegenwart von Verdünnungsmittel gearbeitet, werden bevorzugt 1–3 Mol, besonders bevorzugt 1–2 Mol Amin pro Mol Thienooxazindion angewendet.

Als Verdünnungsmittel seien genannt:

Alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenechlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z. B. tertiäre Amin wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydropyrimidin; ferner Zinn-II und Zinn-IV-Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. — Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z. B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 70°C.

Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z. B. beim Einsatz niedrig siedender Amine, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z. B. der tertiären Amine, anwendbar.

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

Die Wirkstoffe werden als Leistungsförderer bei Tieren zur Förderung und Beschleunigung des Wachstums, der Milch- und Wollproduktion, sowie zur Verbesserung der Futterverwertung, der Fleischqualität und zur Verschiebung des Fleisch-Fett-Verhältnisses zugunsten von Fleisch eingesetzt. Die Wirkstoffe werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren verwendet.

Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z. B. Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Geflügel wie z. B. Hühner, Puten, Gänse, Enten, Tauben, Fische wie z. B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte, Reptilien wie z. B. Schlangen und Krokodile.

Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen, Vögel wie Papageien, Kanarienvögel, Fische wie Zier- und Aquarienfische z. B. Goldfische.

Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden Wirkstoffe während der intensiven Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht, die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.

Die Wirkstoffe können einmalig verabreicht werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstumsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden. Bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen erfolgen.

Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form. Orale Formulierungen sind Pulver, Tabletten, Granulat, Doenche, Boli sowie Futtermittel, Prämixe für Futtermittel, Formulierungen zur Verabreichung über Trinkwasser.

Die oralen Formulierungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 ppm — 100%, bevorzugt von 0,01 ppm — 1%.

Parenterale Formulierungen sind Injektionen in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, sowie Implantate.

Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Farbstoffen, Fetten oder Geschmacksstoffen vorliegen.

Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01—500 ppm, bevorzugt 0,1—50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfundungsgemäßen Wirkstoff enthält:
200 g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rindertalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

In einem kg Futtermischung sind enthalten:
600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ × H₂O, 140 mg Zn SO₄ × 7 H₂O, 100 mg Fe SO₄ × 7 H₂O und 20 mg Cu SO₄ × 5 H₂O.

2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z. B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methionin, Rest Sojabohnenmehl.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweinaufzuchtfutters, das erfundungsgemäßen Wirkstoff enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot), 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammensetzung z. B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

Beispiel A

Ratten-Fütterungsversuch
Weibliche Laborratten 90—110 g schwer vom Typ SPF Wistar (Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard Rattenfutter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der identischen Charge durchgeführt, so daß Unterschiede in der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und werden mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie die Streuung in den Körpergewichten der Ratten ist in jeder Versuchsgruppe gleich, so daß eine Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

Während des 13-tägigen Versuchs werden Gewichtszunahmen und Futterverbrauch bestimmt.
Es werden die aus der Tabelle ersichtlichen Ergebnisse erhalten:

Tabelle: Ratten-Fütterungsversuch

	Wirkstoff	Dosis 25 ppm	Gewichtszunahme
	Kontrolle, ohne Wirkstoff		100
10	16		104
	19		104
15	21		102
	4		119
	5		113

Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Verfahren 2c:

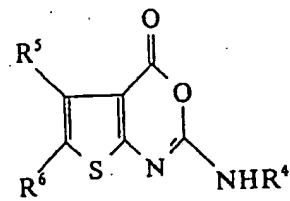
Beispiel 1(c)

In eine Mischung von 7,34 g (35 mmol) Trifluoracetonhydrid und 32 ml Trifluoressigsäure wurden 11 g (32 mmol) 4,5-Dimethyl-3-tert.-butoxycarbonyl-2-N'-phenylureidothiophen unter Rühren bei Raumtemperatur eingetragen und anschließend noch eine Stunde nachgeführt. Zur Aufarbeitung wurde unter gutem Rühren in 25 500 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung eingetropft und Niederschlag abgesaugt.

Zur Reinigung wird aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute: 5,2 g (60% der Theorie)

Schmelzpunkt 227 °C (wird sofort wieder fest).

Analog werden die folgenden Beispiele erhalten:



Bsp.-Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁴	Fp
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	198 °C (Zers.)
3	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	200 °C (Zers.)
4	CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	172

Bsp.-Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁴	Fp (°C)
5	H	H	-CH ₃	196 (Zers.)
6	H	H	i-Propyl	172
7	H	H	i-Butyl	162
8	H	H		185
9	H	H	t-Butyl	168
10	H	CH ₃	-CH ₃	210 (Zers.)
11	H	CH ₃	i-Propyl	190
12(c)	H	CH ₃	i-Butyl	172

Bsp.-Nr.	R ⁴	R ⁵ – R ⁶	Fp (°C)
13	CH ₃	(CH ₂) ₄	195
14	i-C ₃ H ₇	(CH ₂) ₃	206
15	t-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₃	167
16	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₃	206
17	t-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₄	209
18	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄	182 – 3
19	i-C ₃ H ₇	(CH ₂) ₅	226
20	t-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₅	191
21	i-C ₃ H ₇	(CH ₂) ₄	203
22	n-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₃	185

Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Verfahren 2b:

Beispiel 1(b)

1,15 g (6,7 mmol) 4,5-Dimethyl-2-aminothiophen-3-carbonsäure wurden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst und 1,7 g (16,9 mmol) Triethylamin sowie 1,27 g (7,3 mmol) Phenylisocyaniddichlorid zugegeben. Anschließend wurde 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurden 100 ml Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 100 ml 5%iger NaH₂PO₄-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 190 mg (10,4% der Theorie)

Schmelzpunkt: 226 – 7°C (wird sofort wieder fest).

Herstellung der Verbindungen der Formel gemäß Verfahren 2a:

Beispiel 12(a)

Eine Suspension von 588 mg (2,3 mmol) 3-Carboxy-5-methyl-2-(N'-isobutylureido)-thiophen und 0,26 g (2,5 mmol) Acetanhydrid in 5 ml trockenem Toluol wurde 8 Stunden unter Rühren auf 60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml CHCl₃ zugegeben, zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Es wurden 50 ml Petrolether zugegeben, 15 Minuten stehen gelassen und abgesaugt.

Ausbeute: 300 mg (54,8% der Theorie)

Schmelzpunkt: 173°C.

Herstellung der Ausgangsprodukte

Beispiel a)

Herstellung der Verbindungen der Formel II gemäß Verfahren 4a

800 mg (256 mmol) 3-t-Butoxycarbonyl-2-(N'-isobutyl-ureido)-5-methyl-thiophen wurden zu einer Mischung aus 2 ml Trifluoressigsäure und 5 ml Dichlormethan gegeben und über Nacht gerührt. Danach wurde im Vakuum eingedampft, zuletzt an der Ölspitze.

Ausbeute: 643 mg (98% der Theorie)

Schmelzpunkt: 188 – 9°C (Zersetzung).

Beispiel b)

Herstellung der Verbindungen der Formel II gemäß Verfahren 4b

5 g (27,3 mmol) 5-Methylthieno[2,3-d]-3-H-oxazin-2,7-dion und 3,5 g (59 mmol) Isopropylamin werden in 30 ml trockenem DMF gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 200 ml Wasser gegossen, mit verdünnter HCl angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,39 g (21% der Theorie)

Schmelzpunkt: 181°C (Zersetzung)

Herstellung der Verbindungen der Formel V

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel c1)

4,5-Dimethyl-4-tert-butoxycarbonyl-2-N-isobutyl-ureido-thiophen

5 Zu 16 g (70,5 mmol) 4,5-Dimethyl-3-tert-butoxycarbonyl-7-aminothiophen in 200 ml trockenem Pyridin wurden 14,3 g (0,144 mol) Isobutylisocyanat zugegeben und 18 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung wurde in
1 12,5 N wäßrige Salzsäure eingerührt und der fest anfallende Harnstoff abgesaugt.

Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Ethanol.

Ausbeute: 6,9 g (30% der Theorie)

10 Schmelzpunkt: 173°C

Beispiel c2)

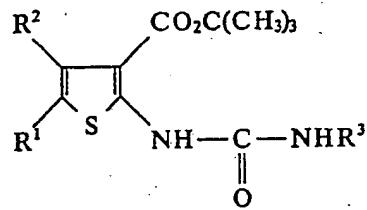
4,5-Dimethyl-3-tert-butoxycarbonyl-2-N%-Phenylureido-thiophen

15 Zu einer Lösung von 10 g (44 mmol) 4,5-Dimethyl-3-tert-butoxycarbonyl-2-aminothiophen und 9,8 g (97 mmol) Triethylamin in 200 ml trockenem Chloroform wurden bei -10°C 24 ml (46 mmol) einer 1,93 M Phosgenlösung in Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Minuten ohne Kühlung gerührt, dann 4,5 g (48 mmol) Anilin zugetropft und noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 1 l Wasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 200 ml 5%iger wäßriger NaH₂PO₄-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,8 g (77% der Theorie)

Schmelzpunkt: 218°C

25 Analog einem dieser Verfahren wurden die folgenden Verbindungen erhalten:



	Bsp.-Nr.	R ¹	R ²	R ³	Fp
40	c3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	149
	c4	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	186
	c5	H	H	CH ₃	160
	c6	H	H	i-C ₃ H ₇	207
45	c7	(CH ₂) ₃		i-C ₃ H ₇	182
	c8	(CH ₂) ₄		CH ₃	150
	c9	(CH ₂) ₄		i-C ₃ H ₇	182
	c10	(CH ₂) ₅		i-C ₃ H ₇	193

50

55

60

65